مرض فابري (LA MALADIE DE FABRY)

توماس نادولسكي شاب عمره 25 سنة مصاب بمرض فابري الذي سبب له عدم تطور اغلب أعضاء جسمه لذلك فهو يبدو كطفل عمره 12 سنة يعاني اضطرابات هضمية وعقلية كما يعامله افراد عائلته كطفل صغير.

يعتبر مرض فابري نادرا وهو ناتج عن خلل في الايض الخلوي عند الأطفال ويتميز هذا المرض على المستوى الخلوي بتراكم globotriaosylcéramide (جلوبو تريا اوزيلسيراميد) في الخلايا ، يبدي هذا المرض عدة اختلافات للمورثات (مئات من الطفرات الممرضة والخطيرة) و فئة الرجال هم الأكثر عرضة لهذا المرض , كما ان هناك طفرات تؤدي الى ظهور مرض الفابري الكلاسيكي المبكر و الخطير بينما هناك طفرات أخرى تسبب ظهور مرض متأخر و خفيف .

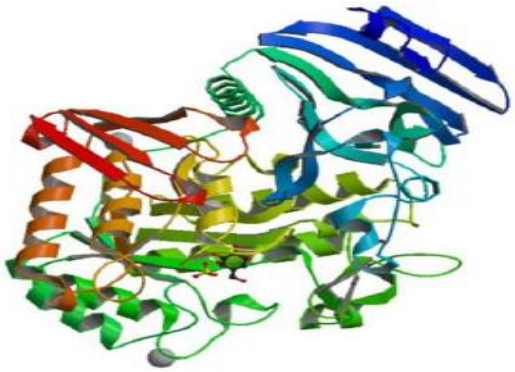
الجزء الأول

الوثيقة 01 كيفية تاثير انزيم α-غلاكتوزيداز(α -galactosidase)

جلوبو تريا اوزيلسيراميد + ماء ← **α-gal** ← لاكتوزيل سيراميد + غلاكتوز

الوثيقة 02 بنية انزيم α-غلاكتوزيداز-(α galactosidase)

الشكل الفراغي للموقع الفعال للأنزيم محدد بعدة بنيات وريقيه.



الوثيقة 03 جدول مقارنة بين نشاط انزيم α-غلاكتوزيداز(α -galactosidase) عند 3 فئات من الأشخاص

الفئات المدروسة	شخص مصاب بفابري المتقدم	شخص مصاب بفابري المتاخر	شخص سليم
نشاط الانزيم	-	+	++++

التعليمات:

01*حدد المستوى البنائي لإنزيم α-غلاكتوزيداز انطلاقا من الوثيقة (01) . مع التعليل.

02* بالاعتماد على المعطيات المقدمة في هاذا الجزء. اقترح فرضية تفسر بها آصل مرض فابري.

الجزء الثاني

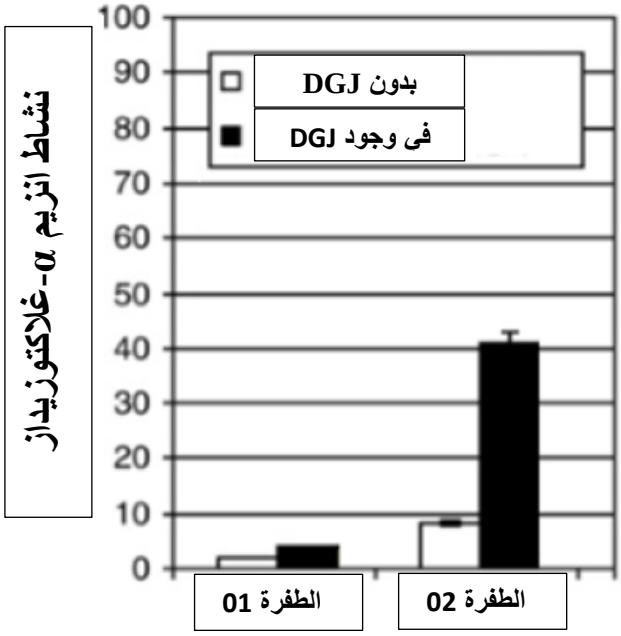
في اطار البحث عن الطرق العلاجية لهذا المرض طور العلماء دواء جزيئي يدعى- DGJ (-1désoxygalactononjirimycine), ولغرض ابراز كيفية تأثيره نقدم لك الوثيقتين التاليتين:

الوثيقة 05

اختبار فعالية العلاج بـ:DGJ على خلايا محولة وراثيا لها بنيات وريقة مخربة لانزيم α-غلاكتوزيداز

ا-الخلايا بها طفرة 01 قريبة من الموقع الفعال.

2-الخلايا بها طفرة 02 بعيدة عن الموقع الفعال.



الوثيقة 04

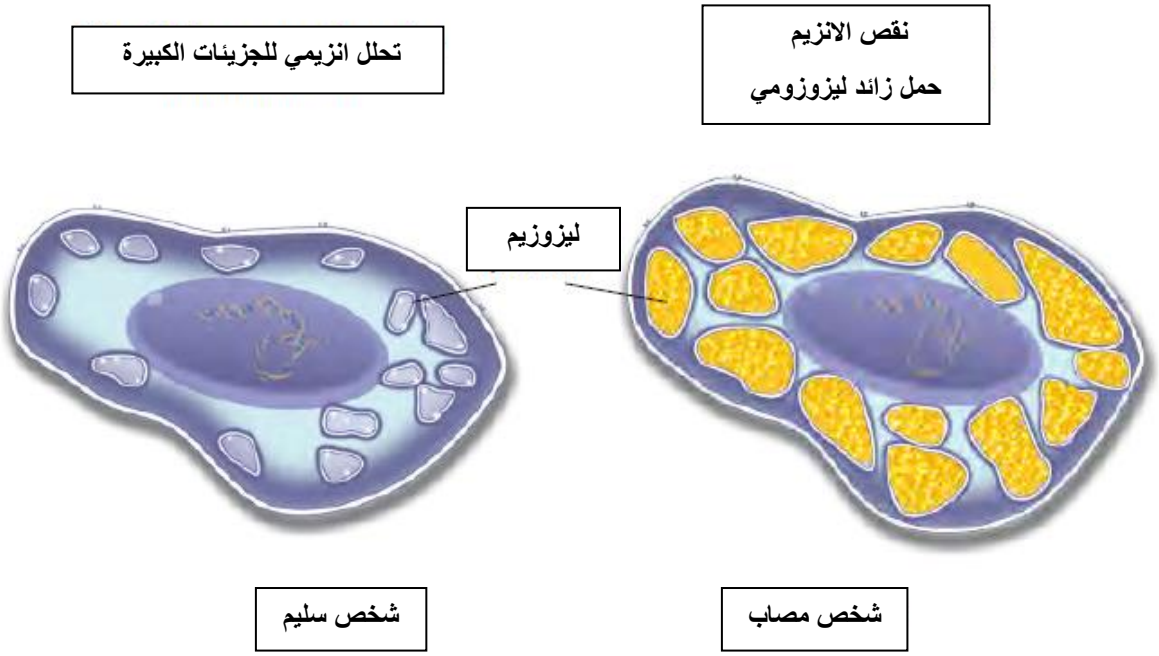
ان DGJ مادة صيدلانية مساعدة يهدف استعمالها الى تغيير البنية الفراغية لبروتينات α-غلاكتوزيداز الطافرة وتصحيح جزيئي للوريقات المخربة.

* بناءً على ما سبق وباستغلال الوثائق (04) و(05) و معارفك تأكد من مدى صحة الفرضية السابقة، ثم ناقش فعالية العلاج ب DGJ في حالة مرض فابري.

الجزء الثالث

مرض فابري هو حالة وراثية نادرة ، ويقدر أنها تؤثر على واحد من كل 40.000 شخص. ينتج عن نقص إنزيم alpha-galactosidase A، الذي يؤدي غيابه إلى تراكم الدهون غير الطبيعية في الخلايا ، glycosphingolipids (GL3) = (céramide trihexoside) .

تتراكم هذه الدهون في الليزوزومات (عضيات صغيرة تشارك في استقلاب الخلية). لذلك فإن مرض فابري هو أحد أمراض الحمل الزائد الليزوزومي. يفسر الحمل الزائد للخلايا البطانية (الخلايا المبطنة لتجويف الأوعية الدموية) للأعصاب والأوعية الدموية الصغيرة والجهاز الهضمي والكلى والقلب والدماغ، العلامات الرئيسية للمرض الذي يظهر في مرحلة الطفولة أو في الشباب.



* انطلاقا من المعلومات التي توصلت اليها في هذه الدراسة و معطيات الجزء الثالث انجز نصا علميا يتضمن ما يلي:

- شرح أصل مرض فابري - تفسير أعراض المرض.

تصحيح التمرين الخاص بمرض فابري

الجزء الأول:

- التعرف على المستوى البنائي مع التعليل:

المستوى البنائي: رابعي

التعليل: تظهر الوثيقة أن الانزيم يحتوي على أكثر من تحت وحدة بحيث نلاحظ أن البنيات الثانوية ألفا وبيتا تتخذ ألوان مختلفة مما يشير إلى أنها لا تنتمي إلى نفس السلسلة الببتيدية (خاصية التلوين في برنامج راستوب).

- اقتراح فرضية لتفسير أصل مرض فابري:

- تظهر الوثيقة 01 أن أنزيم ألفا غلاكتوزيداز ينشط تفاعلا يؤدي إلى تفكيك جلوبو تريا اوزيلسيراميد إلى لاكتوزيل سيراميد و غلاكتوز
- كما تظهر الوثيقة 02 أن الشكل الفراغي للموقع الفعال للأنزيم محدد بعدة بنيات وريقيه.
- تمثل الوثيقة 03 مقارنة بين نشاط انزيم α-غلاكتوزيداز (α- galactosidase) عند 3 فئات من الأشخاص حيث:

  يكون نشاط إنزيم ألفا غلاكتوزيداز معدوما عند الشخص المصاب بفابري المتقدم وضعيفا جدا عند الشخص المصاب بفابري المتأخر مقارنة بالشخص السليم والذي يكون نشاط الإنزيم السابق لديه مرتفع وعادي.

  نستنتج مايلي:

  الشخص المصاب بمرض فاربي يعاني من خلل في نشاط إنزيم غلاكتوزيداز (نقص النشاط أو غيابه تمام).

بما أن الشخص المصاب بمرض فابري يعاني من خلل في نشاط إنزيم غلاكتوزيداز وبما أن الموقع الفعال للإزيم محدد بالعديد من البنيات الوريقية فيبدو أن أصل المرض طفرة مستوى إحدى الأحماض الأمينية المشكلة لتلك البنيات الوريقية.

الجزء الثاني:

- التأكد من صحة الفرضية:
- **استغلال الوثائق:**

✓ تمثل الوثيقة 04 التفاعلات الأيضية للغليكوليبيدات (الدهون السكرية).حيث توضح الوثيقة أن مركب céramide trihexoside يتحول إلى لاكتوزيل سيراميد بتدخل انزيم α-غلاكتوزيداز. هذا المركب بدوره يتحول إلى غليكوزيلسيراميد بتدخل أنزيم أخر انزيم β-غلاكتوزيداز أو إلى GM3-ganglioside. هذان المركبان بدورهما يتحولان إلى العديد من المركبات الأخرى و بتدخل العديد من الإنزيمات.

في الحقيقة هناك الكثير من الأمراض المرتبطة بخلل في إحدى إنزيمات التفاعلات الأيضية الخاصة بالغليكوليبيدات. نذكر من بينها مرض فابري، حيث توضح الوثيقة أنه في حالة هاذا المرض الخلل الوراثي يكون على مستوى انزيم α-غلاكتوزيداز.

نستنتج ما يلي:

ينتج مرض فابري بسبب خلل وراثي في إنزيم α-غلاكتوزيداز ، مما يؤدي إلى تراكم الدهون غير الطبيعية في الخلايا (céramide trihexoside) = (glycosphingolipids (GL3) .

✓ توضح الوثيقة 05 العلاقة بين الحمل الزائد الليزوزومي و العلامات الرئيسية لمرض فابري.

حيث: عند الشخص السليم تتحلل الجزيئات الكبيرة بصورة طبيعية كون الإنزيمات تعمل بشكل عادي، مما يعطي لليزوزوم مظهرا طبيعيا (حجم طبيعي).

بينما عند الشخص المصاب يؤدي نقص الإنزيمات إلى عدم تفكيك الجزيئات الكبيرة بصورة طبيعية مما يعطي لليزوزوم مظهرا عملاق. يترتب عن ذلك حمل ليزوزومي زائد على مستوى الخلايا المبطنة لتجويف للأوعية الدموية على مستوى الجهاز الهضمي و الكلى و القلب و الدماغ .

يمكننا تصور أن الدم الذي يحمل المغذيات الضرورية لنمو الأعضاء لا يصل بصورة سليمة للأعضاء السابقة مما ينتج عنه حتما عدم تطور اغلب أعضاء الجسم.

نستنتج ما يلي:

إن العلامات الرئيسية لمرض فابري مرتبطة بشكل أساسي بالحمل الزائد الليزوزومي على مستوى الخلايا المبطنة لتجويف للأوعية الدموية لأغلب أعضاء الجسم. إن الخلل على مستوى الأوعية الدموية التي تغذي الأعضاء يتسبب في عدم تطورها.

✓ الوثيقة 06 تمثل اختبار فعالية العلاج بـ:DGJ على خلايا محولة وراثيا لها بنيات وريقة مخربة لانزيم α-غلاكتوزيداز حيث:

بالنسبة للخلايا التي بها طفرة 01 قريبة من الموقع الفعال يكون نشاط إنزيم ألفا غلاكتوزيداز ضعيفا جدا ومتقارب سواء في وجود أو غياب الدواء حيث في وجود الدواء يكون نشاط الإنزيم في حدود 2 و.إ وفي وجوده 4 و.إ ، يدل ذلك على أن العلاج لا يؤثر على الطفرات القريبة من الموقع الفعال.

أما بالنسبة للخلايا التي بها طفرة 02 بعيدة من الموقع الفعال يكون نشاط إنزيم ألفا غلاكتوزيداز ضعيفا في غياب الدواء حيث يقدرب 9 و.إ لكن في وجود الدواء نسجل ارتفاع محسوس في نشاط الإنزيم حيث أصبح في حدود 40 و.إ ، يدل ذلك على أن العلاج يؤثر على الطفرات القريبة من الموقع الفعال.

نستنتج ما يلي:

إن الطفرات التي تحدث على مستوى المورثة التي تشرف على تركيب إنزيم ألفا غلاكتوزيداز. تؤدي إلى تغير بنية إنزيم ألفا غلاكتوزيداز حيث تتخرب البنيات الوريقية المحددة للموقع الفعال.

قد تكون هاته الطفرات قريبة من الموقع الفعال و لا تتأثر كثيرا بالعلاج. بينما هناك طفرات أخرى بعيدة من الموقع الفعال وتتأثر بالعلاج.

ربط علاقات:

ينتج مرض فابري بسبب خلل وراثي (طفرة) في إنزيم α-غلاكتوزيداز ، ينتج عن ذلك تغير بنية إنزيم ألفا غلاكتوزيداز حيث تتخرب البنيات الوريقية المحددة للموقع الفعال وبالتالي فقدانه لوظيفته

مما يؤدي إلى تراكم الدهون غير الطبيعية في الخلايا (**glycosphingolipids (GL3) = (céramide trihexoside** ،حيث يؤدي نقص الإنزيمات إلى عدم تفكيك الجزيئات الكبيرة بصورة طبيعية مما يعطي لليزوزوم مظهرا عملاق. يترتب عن ذلك حمل ليزوزومي زائد على مستوى الخلايا المبطنة لتجويف للأوعية الدموية على مستوى الجهاز الهضمي و الكلى و القلب و الدماغ. إن الدم الذي يحمل المغذيات الضرورية لنمو الأعضاء لا يصل بصورة سليمة للأعضاء السابقة مما ينتج عنه حتما عدم تطور اغلب أعضاء الجسم.

هناك طفرات تؤدي الى ظهور مرض الفابري الكلاسيكي المبكر و الخطير بينما هناك طفرات أخرى تسبب ظهور مرض متأخر و خفيف .وذلك حسب بعد أو قرب الطفرة من الموقع الفعال للإنزيم.

وهذا ما يؤكد صحة الفرضية القائلة أن أصل المرض هوا طفرة على مستوى إحدى الأحماض الأمينية المشكلة لتلك البنيات الوريقية المحددة للموقع الفعال.

مناقشة فعالية العلاج:

ان DGJ مادة صيدلانية مساعدة يهدف استعمالها الى تغيير البنية الفراغية لبروتينات α-غلاكتوزيداز الطافرة وتصحيح جزيئي للوريقات المخربة. حيث يعد هذا العلاج في حالة مرض فابري فعالا لكن فقط بالنسبة للأشكال الخفيفة من المرض حيث تكون الطفرة بعيدة عن الموقع الفعال.